(Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie
der Universität Breslau)

Zur biologischen Wertbestimmung der Analgetica und ihrer Kombinationen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
bei der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Zahnarzt **Friedrich Bühler**

Breslau 1930

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

(Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie
der Universität Breslau)

Zur biologischen Wertbestimmung der Analgetica und ihrer Kombinationen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
bei der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Zahnarzt **Friedrich Bühler**

Breslau 1930

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

I. Berichterstatter: Professor Dr. Hesse

II. Berichterstatter: Professor Dr. Euler

Sonderabdruck aus
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
Bd. 158

Meinen lieben Eltern

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548224_0106

In der I. Mitteilung[1]) hat Hesse über ein Verfahren berichtet, mit dem man an Mäusen die schmerzlindernde Wirkung der Analgetika quantitativ bestimmen kann. Hierbei wird die Schmerzreaktion der Tiere auf einen mechanischen Reiz hin an einer gesunden Körperstelle geprüft.

Mit dieser Methode wurden die Opiate, Pyrazolone und Paramidophenole als wirksam befunden, während die Chinolinderivate, das Atophan, sowie die Salizylate, scheinbar im Gegensatz zur klinischen Erfahrung, die Schmerzen nicht minderten. Diese Feststellung wies auf die Möglichkeit hin, daß der Wirkungsmechanismus der Analgetika verschieden sein müsse, indem vielleicht ein Teil der Substanzen zentral durch Lähmung der schmerzperzipierenden Zellen des Großhirns, der andere peripher über eine Entzündungshemmung zur Wirkung gelangt. Bedenkt man außerdem, daß der Schmerz eines kranken Menschen durch verschiedene Umstände verursacht wird, z. B. durch einen Gefäß- oder Muskelspasmus, eine Entzündung, eine Ischämie und anderes, so kann natürlich ein einziges experimentelles Verfahren niemals den vielseitigen klinischen Verhältnissen gerecht werden.

---

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 158, S. 233.

Wir haben deshalb eine weitere Methode zur biologischen Wertbestimmung der Analgetika ausgearbeitet, und zwar wurde an Meerschweinchen der Einfluß der Substanz auf die Schmerzempfindung an einer entzündeten Körperstelle geprüft.

Methode.

Man injiziert Meerschweinchen von etwa 300 g Gewicht über der Mitte der Wirbelsäule 0,05 ccm Krotonöl unter die Rückenhaut, die vorher enthaart ist. Andere Stellen des Rückens sind für das Verfahren weniger geeignet.

24—48 Stunden nachher findet man die Injektionsstelle stark entzündet, infiltriert und außerordentlich schmerzempfindlich. Die Tiere reagieren auf ein leichtes Zusammendrücken des Entzündungsherdes mit lautem Schreien und Abwehrbewegungen, während der gleiche Druck an anderen Stellen des Rückens keine Schmerzsensation hervorruft. Diese Empfindlichkeitssteigerung kann tagelang andauern. Nicht alle Meerschweinchen reagieren gleichstark auf den Schmerzreiz. Etwa 5% der Tiere sind wegen zu geringer Schmerzreaktion nicht verwendbar.

Zahlenmäßige Angaben über die Stärke des Druckes, mit dem man das Infiltrat reizen muß, lassen sich nicht geben. Eine kurze experimentelle Erfahrung ersetzt rasch diesen Mangel. Im übrigen treten die Unterschiede zwischen Schmerzlosigkeit und Empfindlichkeit des Entzündungsherdes so kraß hervor, daß Irrtümer nicht möglich sind.

Die zu untersuchenden Präparate werden den Tieren mit der Schlundsonde gegeben und zwar, soweit sie wasserunlöslich sind, in Gummiemulsion. Dann wird beobachtet, wie lange die Schmerzempfindung an der entzündeten Stelle ausbleibt. Die Zeitdauer hierfür schwankt zwischen 30 und 300 Minuten.

Außer der Analgesieprüfung wird die Giftigkeit der Substanzen festgestellt und aus dem Quotienten — Dosis analgetica zu Dosis toxica — Wirkungsstärke und Wirkungsbreite eines Präparates errechnet.

Es sei noch betont, daß in einzelnen Fällen die Meerschweinchen mit dem Rückeninfiltrat giftempfindlicher geworden sind. Zu den Toxizitäts- und den Analgesieversuchen wurden für jede Dosis vier Meerschweinchen verwendet. Im allgemeinen soll jedes Tier nur einmal in den Versuch genommen werden.

In der Tabelle 1 und 2 haben wir unsere Erfahrungen mit elf Grundstoffen und sechs Kombinationspräparaten zusammengefaßt. Wichtig ist die Beobachtung, daß alle die Stoffe, die in dem Mäuseversuch, also bei der Prüfung der Schmerzempfindung an einer normalen Hautstelle, versagt haben, in der Meerschweinchenmethode Wirkungen zeigten. Dies sind das Atophan und die Salizylate, von den Kombinationspräparaten das Eu Med, Neurithrit und Veramon. Umgekehrt waren

Tabelle 1.

Name	Analgesieprüfung					Toxizitätsprüfung		
	oral verfüttert mg Substanz/100 g Meerschweinchen	Zahl der Tiere	davon zeigen Analgesie	davon zeigen keinen Befund	Dauer der Analgesie in Minuten	oral verfüttert mg Substanz/100 g Meerschweinchen	Zahl der Tiere	davon tot im Laufe von 2 Tagen
I. Alkaloide.								
Morphin-HCl	20	4	—	4	100—140	—	—	—
	40	4	4	—	—	40	4	—
	—	—	—	—	—	60	4	2
Codein-phosphat	20	4	—	4	—	—	—	—
	40	4	2	2	70—120	40	4	—
	60	3	2	1		60	4	2
Colchicin	0,4	4	—	4	—	0,4	4	—
	0,6	4	—	4	—	0,6	4	1
II. Pyrazolonderivate.								
Pyramidon	60	7	—	7	—	60	4	—
	—	—	—	—	—	80	4	4
Melubrin	200	4	1	3	30—400	—	—	—
	250	4	2	2		—	—	—
	300	5	2	3		300	4	—
III. Paramidophenole.								
Phenacetin	80	4	—	4	—	80	4	—
	100	4	—	4	—	100	5	1

Fortsetzung der Tabelle 1.

Name	Analgesieprüfung					Toxizitätsprüfung		
	oral verfüttert mg Substanz/100 g Meerschweinchen	Zahl der Tiere	davon zeigen Analgesie	davon zeigen keinen Befund	Dauer der Analgesie in Minuten	oral verfüttert mg Substanz/100 g Meerschweinchen	Zahl der Tiere	davon tot im Laufe von 2 Tagen
Laktophenin	100	4	1	3	30	100	6	—
	120	4	—	4	—	120	5	1
	—	—	—	—	—	140	5	1
IV. Chinolinderivate.								
Atophan-Natrium	40	4	—	4	—	—	—	—
	60	4	3	1	40—325	—	—	—
	80	4	3	1		80	4	—
	100	4	4	—		100	4	2
Hexophan-Natrium	—	—	—	—	—	250	4	—
	300	3	—	3	—	300	4	—
V. Salizylate.								
Natrium salicylicum	75	4	—	4	—	75	4	—
	100	6	5	1	60	100	5	5
Acidum acetylo-salicylicum	20	3	—	3	—	20	4	—
	40	4	4	—	30—110	40	3	1
	—	—	—	—	—	60	3	1
	—	—	—	—	—	80	4	2

Tabelle 2[1].)

Name	Analgesieprüfung: oral verfüttert mg Tablette/100 g Meerschweinchen	Zahl der Tiere	davon zeigen Analgesie	davon zeigen keinen Befund	Dauer der Analgesie in Minuten	Toxizitätsprüfung: oral verfüttert mg Tablette/100 g Meerschweinchen	Zahl der Tiere	davon tot im Laufe von 2 Tagen
I. Kombinationen der Analgetika ohne Opiate und ohne Schlafmittel.								
Quadronal	100	4	1	3	—	100	4	—
	120	4	2	2	80—240	120	4	—
	—	—	—	—	—	140	4	2
Eu Med	80	4	—	4	—	80	4	—
	100	4	4	—	30—165	100	4	—
	120	4	3	1		120	4	3
II. Kombinationen der Analgetika mit Schlafmitteln.								
Neurithrit	20	4	—	4	—	—	—	—
	40	4	4	—	30—150	40	4	—
	60	4	3	1		60	4	krank
	—	—	—	—	—	80	4	—
Veramon	40	4	1	3	30—240	—	—	—
	60	4	2	2		60	5	—
	80	2	2	—		80	4	1
	—	—	—	—	—	100	4	2
III. Kombinationen der Analgetika mit Opiaten.								
Treupelsche Tabletten	140	4	—	4	—	—	—	—
	160	4	3	1	45—135	160	4	—
	180	4	2	2		180	4	1
Gelonida antineuralgica	120	4	—	4	—	—	—	—
	140	4	3	1	45—300	—	—	—
	160	4	4	—		—	—	—
	180	4	4	—		180	5	—
	—	—	—	—	—	200	4	1

1) Die Zusammensetzung der Handelspräparate siehe I. Mitteilung.

die bei der ersten Methode wirksamen Paramidophenole — Phenazetin und Laktophenin — sowie das Pyrazolonderivat Pyramidon nunmehr vollkommen wirkungslos. Wir möchten annehmen, daß dieser Befund nur durch den verschiedenen Angriffspunkt der Analgetika zu erklären ist. Der schmerzlindernde Effekt der Präparate ist nicht durch eine Änderung der Körperwärme bedingt. Denn wir sahen z. B. nach den Treupelschen Tabletten Temperatursenkungen verbunden mit vollkommener Empfindungslosigkeit auftreten, während nach Pyramidon eine gleiche Abnahme der Körperwärme beobachtet wurde, ohne daß dabei die Schmerzempfindlichkeit irgendwie geändert war. Die Infiltrate, die während des Zustandes der Empfindungslosigkeit den Tieren entnommen wurden, zeigten im histologischen Bild keine Verschiedenheit gegenüber den Infiltraten nicht behandelter Tiere.

Von den Ergebnissen sei im einzelnen noch folgendes hervorgehoben. Das Morphin lindert in atoxischer Dosis die Schmerzen. Mindestens ebenso günstig wirkt Atophan, schwächer das Melubrin und die Salizylate. Interessanterweise bleibt eine Colchizinzuführung ohne Einfluß, während bekanntermaßen bei gichtischen Beschwerden dieses Alkoloid als schmerzlinderndes Mittel mit Erfolg verwendet wird. Von den Analgetikakombinationen ohne Schlafmittel und ohne Opiate war Eu Med stärker wirksam als Quadronal. Von den Opiatkombinationen bewährten sich die Treupelschen Tabletten und Gelonida antineuralgica. Erwähnt werden muß noch das Versuchsergebnis bei den Kombinationen der Analgetika mit Schlafmitteln. Hier wirkt das Neurithrit stärker als das Veramon, während beide die Schmerzempfindung an einer gesunden Körperstelle gar nicht beeinflussen.

Ob noch Handelspräparate existieren, die besser sind als die geprüften, wird sich erst entscheiden lassen, wenn alle im Handel befindlichen Kombinationen in den Kreis der Untersuchungen einbezogen sind. Dabei wird der negative Ausfall des Versuches an Mäusen nicht gegen die therapeutische Verwendungsmöglichkeit eines Präparates sprechen, sofern die Untersuchungen am Meerschweinchen ein positives Resultat ergeben. Denn viele von den Kombinationen werden vorwiegend gegen entzündliche Schmerzen empfohlen. An anderen Stellen angreifende Analgetika, z. B. die Spasmolytika, Colchizin, werden durch unsere bisher veröffentlichten Verfahren nicht erfaßt.

Somit hat sich gezeigt, daß die Wirkung altbewährter Präparate auch im Experiment darstellbar ist. Derartige Untersuchungsmethoden mögen dazu anregen, keine neuen Kombinationen ohne genaue experimentelle und längere klinische Nachprüfung herauszubringen.

Experimentell vergleichende Versuche an sich gut wirkender Analgetika werden sich bei kleineren Versuchsreihen am Tier nur schwer eindeutig durchführen lassen. Hier wird nach wie vor die klinische Erfahrung mit ausschlaggebend sein.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Methode angegeben, mit der man an Meerschweinchen — Schmerzprüfung an einer entzündeten Körperstelle — ein Urteil über die Wirkungsstärke der Analgetika gewinnen kann.

2. Wirksam sind nach diesem Verfahren die Opiate, Pyrazolone, das Atophan und die Salizylate, unwirksam die Paramidophenole und das Hexophan. Es darf angenommen werden, daß die Wirkung dieser Stoffe, mit Ausnahme der Opiate, durch eine direkte Beeinflussung des Entzündungsherdes erreicht wird.

3. Von den Analgetikakombinationen des Handels erwiesen sich als wirksam Eu Med, Neurithrit, die Gelonida antineuralgica, die Treupelschen Tabletten und das Quadronal.

Dem Universitätsbund der Universität Breslau danke ich auch an dieser Stelle ganz ergebenst für die Zuweisung von Mitteln zur Durchführung dieser Arbeit.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Hesse für die Überlassung des Themas, für die freundliche Unterstützung bei Anfertigung dieser Arbeit sowie für die Übernahme des Referates meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 27. Juni 1906 wurde ich in Cunnersdorf bei Hirschberg als Sohn des Regierungsbaumeisters Friedrich Bühler und seiner Gemahlin Elisabeth, geb. Bühler, geboren. Ich besuchte zunächst die Knabenmittelschule in Sagan; von 1916—1926 das staatliche Gymnasium daselbst, an dem ich im Herbst 1926 das Zeugnis der Reife erhielt.

Von da ab studierte ich Zahnheilkunde in Breslau, wo ich nach drei Semestern mein Vorstaatsexamen bestand. Im Sommersemester 1928 studierte ich in Heidelberg. November 1928 wurde ich wieder in der Medizinischen Fakultät der hiesigen Friedrich-Wilhelms-Universität immatrikuliert und bestand am 26. Mai 1930 das zahnärztliche Staatsexamen. Ich bin württembergischer Staatsangehöriger.

Friedrich Bühler.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.